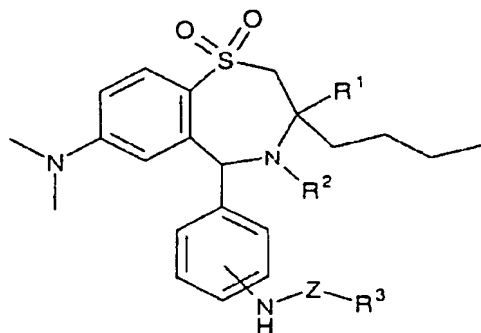




## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 次の式I

【化1】



(式中、

R<sup>1</sup>はメチル、エチル、プロピル、ブチルであり；R<sup>2</sup>はH、OHであり；

R<sup>3</sup>は糖残基、二糖残基、三糖残基、四糖残基であり、これらの糖残基、二糖残基、三糖残基または四糖残基は場合により糖保護基でモノーまたはポリ置換されており；

Zは  $-(C=O)_n-C_0 \sim C_{16}$ -アルキル-、 $-(C=O)_n-C_0 \sim C_{16}$ -アルキル-NH-、 $-(C=O)_n-C_0 \sim C_{16}$ -アルキル-O-、 $-(C=O)_n-C_1 \sim C_{16}$ -アルキル-(C=O)<sub>m</sub>、共有結合であり；

nは0または1であり；

mは0または1である)

の化合物またはその製薬上許容される塩および生理的に機能性の誘導体。

【請求項2】 1個またはそれ以上の残基が

R<sup>1</sup>はエチル、プロピル、ブチルであり；R<sup>2</sup>はH、OHであり；

R<sup>3</sup>は糖残基、二糖残基であり、これらの糖残基または二糖残基は場合により糖保護基でモノーまたはポリ置換されており；

Zは  $-(C=O)_n-C_0 \sim C_{16}$ -アルキル-、 $-(C=O)_n-C_0 \sim C_{16}$ -アルキル-

ル-NH-、 $-(C=O)_n-C_0 \sim C_{16}$ -アルキル-O-、 $-(C=O)_n-C_1 \sim C_{16}$ -アルキル- $(C=O)_m$ 、共有結合であり；

nは0または1であり；

mは0または1である、

の意味を有する請求項1に記載の式Iの化合物またはその製薬上許容される塩。

【請求項3】 1個またはそれ以上の残基が

R<sup>1</sup>はエチル、ブチルであり；

R<sup>2</sup>はH、OHであり；

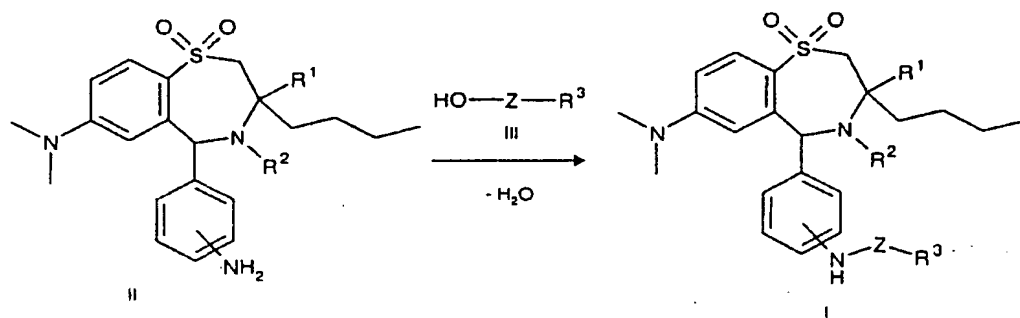
R<sup>3</sup>は糖残基であり、この糖残基は場合により糖保護基でモノーまたはポリ置換されており；

Zは $-(C=O)-C_0 \sim C_4$ -アルキル-、共有結合である、

の意味を有する請求項1または2に記載の式Iの化合物またはその製薬上許容される塩。

【請求項4】 下記の反応スキーム

【化2】



に従って、式IIのアミン（式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>およびR<sup>3</sup>は式Iの化合物について示した意味を有する）を式IIIの化合物（式中、R<sup>3</sup>およびZは式Iの化合物について示した意味を有する）と脱水を伴って反応させて式Iの化合物を生成させ、得られた式Iの化合物を場合により生理的に許容される塩または生理的に機能性の誘導体に変換することを含む、請求項1～3のいずれか1項に記載の式Iの化合物の製造方法。

【請求項5】 請求項1～3のいずれか1項に記載の1種またはそれ以上の

化合物を含む医薬。

【請求項6】 請求項1～3のいずれか1項に記載の1種またはそれ以上の化合物および1種またはそれ以上のスタチンを含む医薬。

【請求項7】 脂質代謝障害の治療用医薬として使用するための、請求項1～3の1項またはそれ以上に記載の化合物。

【請求項8】 活性化合物を製薬に適する担体と混合し、この混合物を投与に適する形態にすることを含む、請求項1～3のいずれか1項に記載の1種またはそれ以上の化合物を含む医薬の製造方法。

【請求項9】 高脂質血症の治療用医薬を製造するための、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項10】 血清コレステロールレベルに影響を与える医薬を製造するための、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物の使用。

【請求項11】 動脈硬化の症状を防止する医薬を製造するための、請求項1～3のいずれか1項に記載の化合物の使用。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

本発明は、置換された 1,4-ベンゾチアゼピン-1,1-ジオキシド誘導体、その生理的に許容される塩および生理的に機能性の誘導体に関する。

1,4-ベンゾチアゼピン-1,1-ジオキシド誘導体、ならびに高脂質血症そしてまた動脈硬化症および高コレステロール血症を治療するためのその使用は、既に記載されている[PCT出願番号PCT/GB 95/01884、公開番号WO 96/05188参照]。

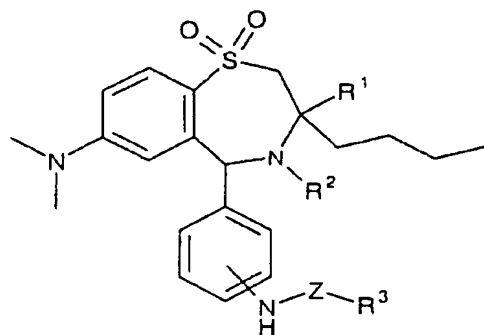
## 【0002】

本発明は、治療上価値の高い血中脂質低下作用を示す更なる化合物を利用可能にするという目的に基づいている。特にこの目的は、従来技術に記載されている化合物と比較して、より低い用量においてさえもより高い胆汁酸分泌を引き起こす新規な化合物を見出すことにある。

## 【0003】

それ故に本発明は、式 I

## 【化 3】



(式中、

R<sup>1</sup>はメチル、エチル、プロピル、ブチルであり；

R<sup>2</sup>はH、OHであり；

R<sup>3</sup>は糖残基、二糖残基、三糖残基、四糖残基であり、これらの糖残基、二糖残基、三糖残基、四糖残基は場合により糖保護基でモノーまたポリ置換されてお

り；

Zは $-(C=O)_n-C_0 \sim C_{16}$ -アルキル-、 $-(C=O)_n-C_0 \sim C_{16}$ -アルキル-NH-、 $-(C=O)_n-C_0 \sim C_{16}$ -アルキル-O-、 $-(C=O)_n-C_1 \sim C_{16}$ -アルキル $-(C=O)_m$ 、共有結合であり；

nは0または1であり；

mは0または1である）

の化合物ならびにその製薬上許容される塩および生理的に機能性の誘導体に関する。

#### 【0004】

好ましい式Iの化合物は、1個またはそれ以上の残基が

R<sup>1</sup>はエチル、プロピル、ブチルであり；

R<sup>2</sup>はH、OHであり；

R<sup>3</sup>は糖残基、二糖残基であり、これらの糖残基、二糖残基は場合により糖保護基でモノーまたはポリ置換されており；

Zは $-(C=O)_n-C_0 \sim C_{16}$ -アルキル-、 $-(C=O)_n-C_0 \sim C_{16}$ -アルキル-NH-、 $-(C=O)_n-C_0 \sim C_{16}$ -アルキル-O-、 $-(C=O)_n-C_1 \sim C_{16}$ -アルキル $-(C=O)_m$ 、共有結合であり；

nは0または1であり；

mは0または1である；

の意味を有する化合物およびその製薬上許容される塩である。

#### 【0005】

特に好ましい式Iの化合物は、1個またはそれ以上の残基が

R<sup>1</sup>はエチル、ブチルであり；

R<sup>2</sup>はH、OHであり；

R<sup>3</sup>は糖残基であり、この糖残基は場合により糖保護基でモノーまたはポリ置換されており；

Zは $-(C=O)-C_0 \sim C_4$ -アルキル-、共有結合である；

の意味を有する化合物およびその製薬上許容される塩である。

#### 【0006】

その水溶性が出発化合物または基礎化合物と比較して高いために、製薬上許容される塩は医療用途に特に適している。これらの塩は、製薬上許容される陰イオンまたは陽イオンを有する必要がある。本発明に係る化合物の好適な製薬上許容される酸付加塩は、無機酸、例えば塩酸、臭化水素酸、リン酸、メタリン酸、硝酸、スルホン酸および硫酸の塩、そしてまた有機酸、例えば酢酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、クエン酸、エタンスルホン酸、フマル酸、グルコン酸、グリコール酸、イソチオン酸、乳酸、ラクトバイオニック酸、マレイン酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、コハク酸、p-トルエンスルホン酸、酒石酸およびトリフルオロ酢酸などの塩である。医療目的には、塩素塩が特に好ましく用いられる。好適な製薬上許容される塩基性塩は、アンモニウム塩、アルカリ金属塩（例えばナトリウム塩およびカリウム塩）およびアルカリ土類金属塩（例えばマグネシウム塩およびカルシウム塩）である。

#### 【0007】

製薬上許容されない陰イオンとの塩も同様に、製薬上許容される塩を製造または精製するための有用な中間体として、および／または非治療的用途、例えばインビトロでの用途に使用するために、本発明の範囲に包含される。

本明細書で使用される「生理的に機能性の誘導体」という用語は、本発明に係る化合物の生理的に許容される全ての誘導体、例えば、哺乳類例えばヒトなどに投与したときに、このような化合物またはその活性代謝物を（直接または間接的に）形成することのできるエステルを示す。

#### 【0008】

本発明の更なる観点は、本発明に係る化合物のプロドラッグである。このようなプロドラッグはインビボで代謝されて本発明に係る化合物を生成させることができる。これらのプロドラッグそれ自体は、活性であっても不活性であってもよい。

本発明に係る化合物は種々の多形性形態で、例えば無定形および結晶性の多形性形態として存在することもできる。本発明に係る化合物の全ての多形性形態は、本発明の範囲に包含され、本発明のもう一つの観点である。

以下で、「式（I）に係る化合物」への全ての言及は、上記式（I）の化合物

、ならびに本明細書に記載するその塩、溶媒和物および生理的に機能性の誘導体に関する。

#### 【0009】

所望の生物学的効果を達成するために必要な式(I)に係る化合物の量は、多くのファクター、例えば選択した特定の化合物、意図する使用、投与様式および患者の臨床的状态に依存する。一般的に一日量は、1日当たり体重1kg当たり0.1mg～100mg(典型的には0.1mg～50mg)、例えば0.1～10mg/kg/日の範囲にある。錠剤またはカプセルは例えば0.01～100mg、典型的には0.02～50mgを含有できる。製薬上許容される塩の場合、上記の重量データは塩から誘導されるベンゾチアゼピンイオンの重量に関する。上記の状態を予防または治療するためには、式(I)に係る化合物それ自体を化合物として使用できるが、これらの化合物を許容性担体と共に医薬組成物の形態で存在させることも好ましい。担体はもちろん、それが組成物の他の成分と適合性であり、かつ患者の健康に害を与えないという意味で許容性であることを要する。担体は固体または液体、あるいはその両方であってよく、化合物と共に個々の用量として、例えば錠剤として処方することが好ましく、この用量は0.05重量%～95重量%の活性化合物を含有できる。式(I)に係る他の化合物を包含する他の製薬活性物質を存在させることもできる。本発明に係る医薬組成物は、成分を薬理的に許容される担体および/または賦形剤と混合することから本質的になる公知の製薬方法の一つで製造することができる。

#### 【0010】

本発明に係る医薬組成物は、それぞれの各場合に最も適する投与様式が、治療すべき状態の性質および重さに、そして各場合に用いられる式(I)に係る化合物の種類に依存するとはいえども、経口投与または口内(例えば舌下)投与に適する組成物である。糖衣処方物および糖衣遅延放出处方物もまた本発明の範囲内に包含される。耐酸性および腸溶性の処方物が好ましい。好適な腸溶剤皮としては、フタル酸酢酸セルロース、フタル酸酢酸ポリビナル、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ならびにメタクリル酸およびメタクリル酸メチルの陰イオン性重合体が挙げられる。



## 【0011】

経口投与に適する医薬配合物は、それぞれの場合にある量の式(I)に係る化合物を含有する個別の単位として、例えばカプセル、カシエ剤、トローチ剤または錠剤として；粉末または顆粒として；水性液体または非水性液体中の溶液または懸濁液として；あるいは水中油型または油中水型エマルジョンなどとして存在することができる。これらの組成物は既に述べたように、活性化合物および担体（これは1種またはそれ以上の追加の成分からなってもよい）を接触させる工程を含む任意の好適な製薬方法により製造することができる。一般的に組成物は、活性化合物と液体担体および／または微粉碎固体担体と一様かつ均一に混合し、次いで生成物を必要に応じて成形することにより製造される。従って例えば錠剤は、化合物の粉末または顆粒を適切ならば1種またはそれ以上の追加の成分と共に圧縮または成形することにより製造できる。圧縮錠剤は、自由流動性形態、例えば粉末または顆粒などの形態の化合物を、適切ならば結合剤、滑剤、不活性希釈剤および／または1種または数種の界面活性剤／分散剤と共に、好適な機械で製錠することにより製造できる。成形錠剤は、不活性液体希釈剤で湿潤させた粉末状化合物を好適な機械で成形することにより製造できる。

## 【0012】

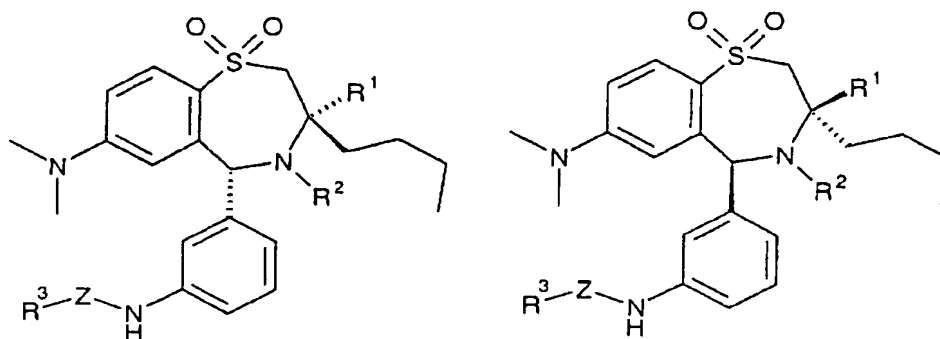
口内（舌下）投与に適する医薬組成物としては、式(I)に係る化合物を矯味矯臭剤、普通はショ糖およびアラビアゴムまたはトラガントと共に含有するトローチ剤、および化合物を不活性基剤、例えばゼラチンおよびグリセロールまたはショ糖およびアラビアゴム中に含む甘味トローチ剤が挙げられる。

本発明はさらに、式Iの化合物の異性体混合物および式Iの化合物の純粋な立体異性体、ならびに式Iの化合物のジアステレオマー混合物および純粋なジアステレオマーの両方に関する。これらの混合物の分離はクロマトグラフィーで行われる。

## 【0013】

下記の構造を有する式Iのラセミ体化合物およびエナンチオマー的に純粋な化合物：

## 【化4】



が好ましい。

#### 【0014】

糖残基とは、DまたはLシリーズに属する3～7個の炭素原子を有するアルドースおよびケトースから誘導される化合物を意味すると理解され；これらはアミノ糖、糖アルコールまたは糖酸をも包含する。その例としては、グルコース、マンノース、フラクトース、ガラクトース、リボース、エリスロース、グリセルアルデヒド、セドヘプツロース、グルコサミン、ガラクトサミン、グルクロン酸、ガラクトン酸、グルコン酸、ガラクトン酸、マンノン酸、グルカミン、3-アミノ-1,2-プロパンジオール、グルカル酸およびガラクトル酸を挙げることができる。

#### 【0015】

二糖類とは、二つの糖単位からなるサッカライドを意味することを意図している。ジ-、トリ-またはテトラサッカライドは2個またはそれ以上の糖のアセタール様結合により形成される。ここで、これらの結合は $\alpha$ 形または $\beta$ 形で存在する。その例としては、ラクトース、マルトースおよびセロビオースを挙げることができる。

糖が置換されている場合、この置換は好ましくは糖のOH基の水素原子において行われる。

#### 【0016】

以下の保護基は糖のヒドロキシル基のために不可欠である：ベンジル、アセチル、ベンゾイル、ピバロイル、トリチル、tert-ブチルジメチルシリル、

ベンジリデン、シクロヘキシリデンまたはイソプロピリデン保護基。

#### 【0017】

式Iの化合物ならびにその製薬上許容される塩および生理的に機能性の誘導体は、脂質代謝障害、特に高脂質血症を治療するための理想的な医薬である。同様に式Iの化合物は、血清コレステロールレベルに影響を与えるため、ならびに動脈硬化症の症状を予防および治療するためにも適している。化合物はまた、場合によりスタチン、例えばシムバスタチン、フルバスタチン、プラバスタチン、セリバスタチン、ロバスタチンまたはアトルバスタチンなどと組み合わせて投与することもできる。下記の知見により、本発明に係る化合物の薬理学的活性が確認される。

本発明に係る化合物の生物学的試験は、灌流試験によって行った。この試験は、回腸における胆汁酸の輸送に対する本発明に係る化合物の作用を調べるものである。化合物のジアステレオマー混合物を試験した。

#### 【0018】

灌流試験は下記のように行った：

##### 実験のセットアップ

雄ウィスターラット（体重範囲250-350g）をウレタン（1.5g/kg腹腔内）で麻酔し、胆管にポリエチレンチューブでカニューレ挿入した。回盲部皮弁の近位8cmで回腸内への切開を行い、チューブ用シリコンアダプターを縫い込んだ。対応するシリコンアダプターの内移植を伴う第二の切開を盲腸において行った。灌流緩衝液を用い1ml/分の灌流速度で直立および開放方式（非再循環）で回腸を灌流するために、シリコンチューブをアダプターに取り付けた。

#### 【0019】

灌流チューブを灌流緩衝液（137mM NaCl, 0.9mM CaCl<sub>2</sub>, 0.51mM MgCl<sub>2</sub>, 8.1mM Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, 2.7mM KCl, 1.47mM KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>）（pH7.4）、1%（v/v）エタノール+1% DMSOで満たした。灌流緩衝液は試験化合物を示した濃度で含有していたか、またはビヒクルを含有していた。この緩衝液を37℃に予熱した。灌流緩衝液は3mMのタウロコリン酸（

TCA) を含んでおり、TCAそれ自体をマーカーとしての1000 d p m /  $\mu$  l の $^3\text{H}$  TCAで標識しておいた。

### 【0020】

#### 研究の設計および結果の評価

個々の動物において胆汁酸輸送の障害の決定を許容した実験パッチを選択した。胆汁を90分の期間にわたり10分間隔で採取した（可逆性を試験するため次に続く洗浄段階の場合は160分までの期間）。ビヒクル含有緩衝溶液を40分の期間にわたり還流した後（予備試験物質）、試験物質を試験すべき濃度で含有する灌流緩衝液で灌流した（90分まで）。

### 【0021】

試験化合物による%障害を計算するため、80-90分（試験物質による灌流の終わり）からの胆汁中の d p m（1分当たりの $^3\text{H}$ -TCAの崩壊（disintegrations per min of  $^3\text{H}$ -TCA））を、コントロール段階における $^3\text{H}$ -TCAの排出がその最大およびプラトーに達したときに、予備段階の間の採取期間30-40分と相関させた。EC<sub>50</sub>（＝有効濃度50）を、最大胆汁酸排出を50%だけ障害した異なる濃度の障害値間ごとの有効濃度として計算した。

### 【0022】

#### 結果

#### 【表1】

表 1

実施例からの化合物	EC <sub>50</sub> 回腸灌流 ( $\mu\text{M}$ )
1	0.09
2	0.15
3	0.22
4	0.72
5	0.4
6	0.09
7	1.4

比較例

1

9.8

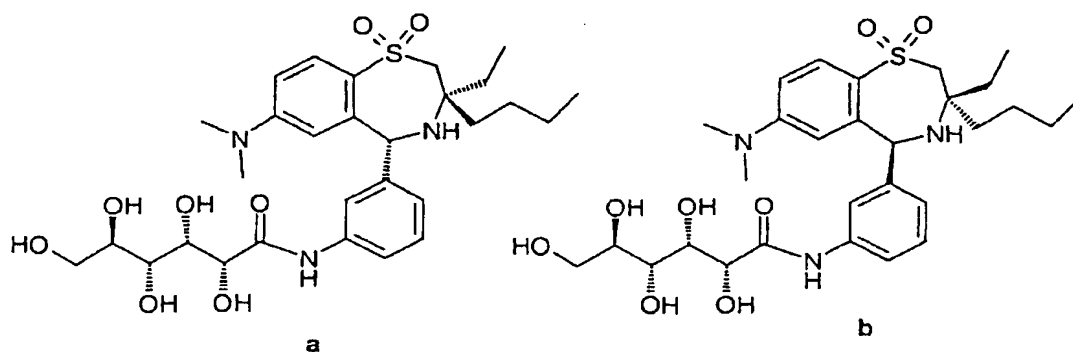
測定したデータから、本発明に係る式 I の化合物が先行技術に記載された化合物と比較して7～100倍だけ良好な作用を有することが分かる。

以下の実施例は本発明をさらに詳細に説明するのに役立つが、本発明を実施例に記載する生成物および実施形態に限定するものではない。

## 【0023】

## 実施例1

## 【化5】

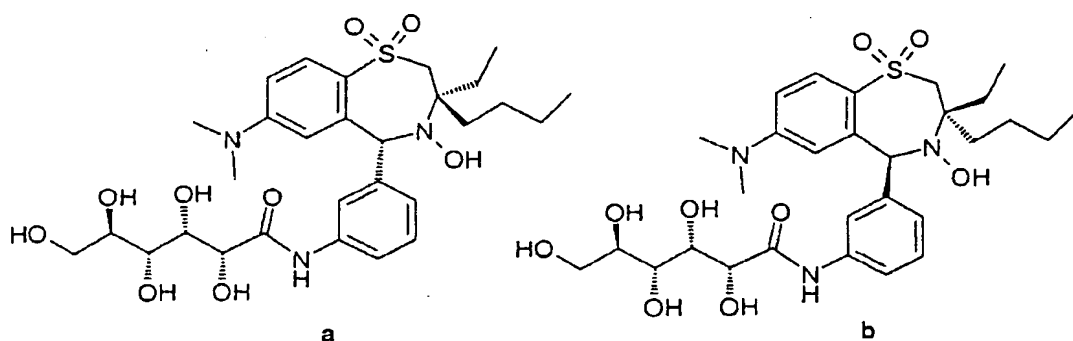


$C_{29}H_{43}N_3O_8S$  (593.74)、MS (M+H)<sup>+</sup> = 594.3

## 【0024】

## 実施例2

## 【化6】

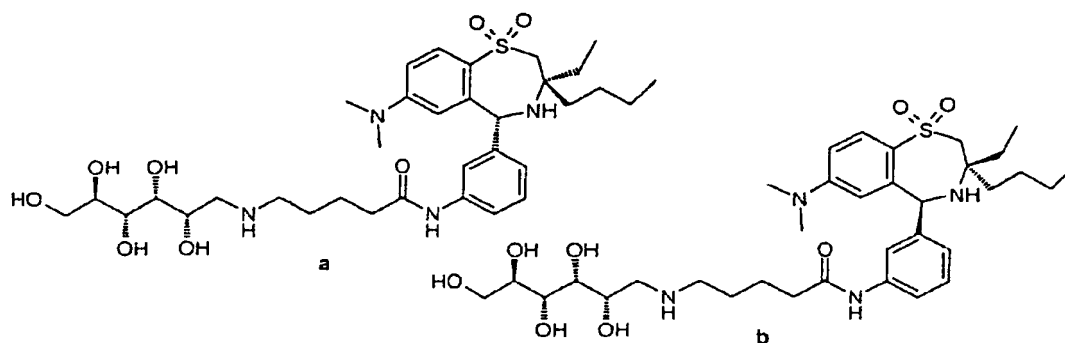


$C_{29}H_{43}N_3O_9S$  (609.74)、MS (M+H)<sup>+</sup> = 610.4

【0025】

实施例 3

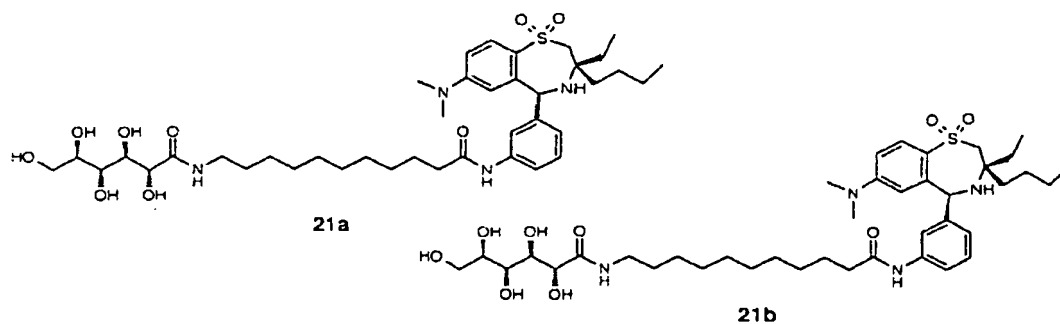
【化 7】


 $C_{34}H_{54}N_4O_8S$  (678.89)、MS (M+H)<sup>+</sup> = 679.4

【0026】

实施例 4

【化 8】


 $C_{41}H_{64}N_4O_9S$  (777.03)、MS (M+H)<sup>+</sup> = 777.6

【0027】

实施例 5

【化 9】



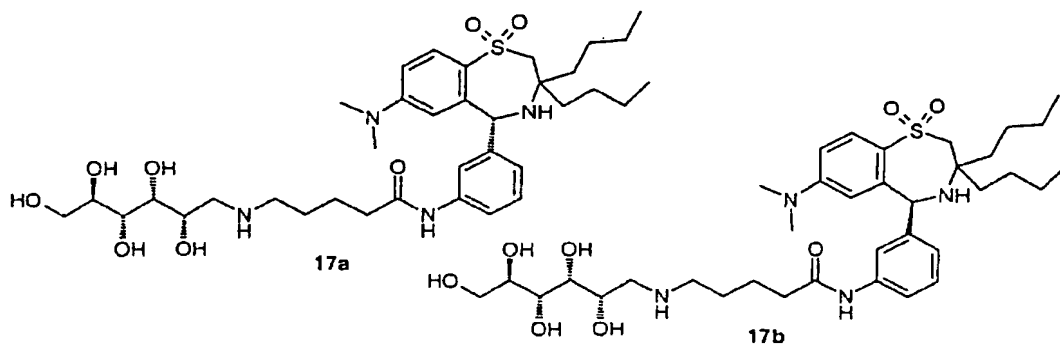
【 0 0 2 8 】

【化 1 0】



【 0 0 2 9 】

【化 1 1】



$C_{36}H_{58}N_4O_8S$  (706.94)、MS (M+H)<sup>+</sup> = 707.6

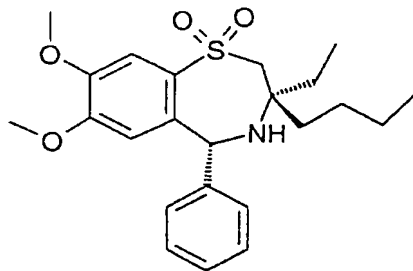
【0030】

WO 96/05188 (実施例番号 20、264W94 (Glaxo Wellcome))

からの比較例：

比較例 1

【化 1 2】



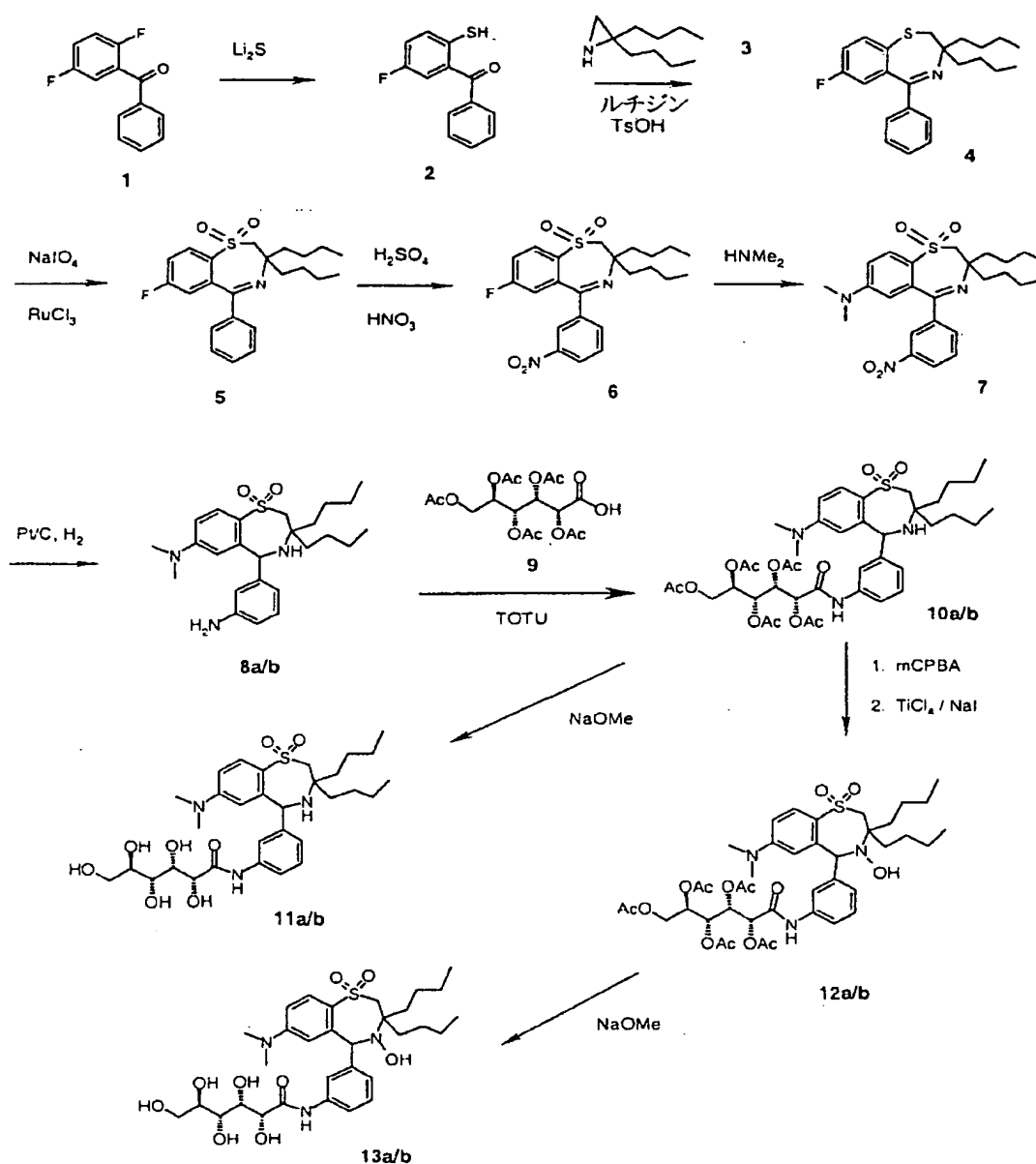
【0031】

実施例を次のように準備した：

反応スキーム 1

【化 1 3】

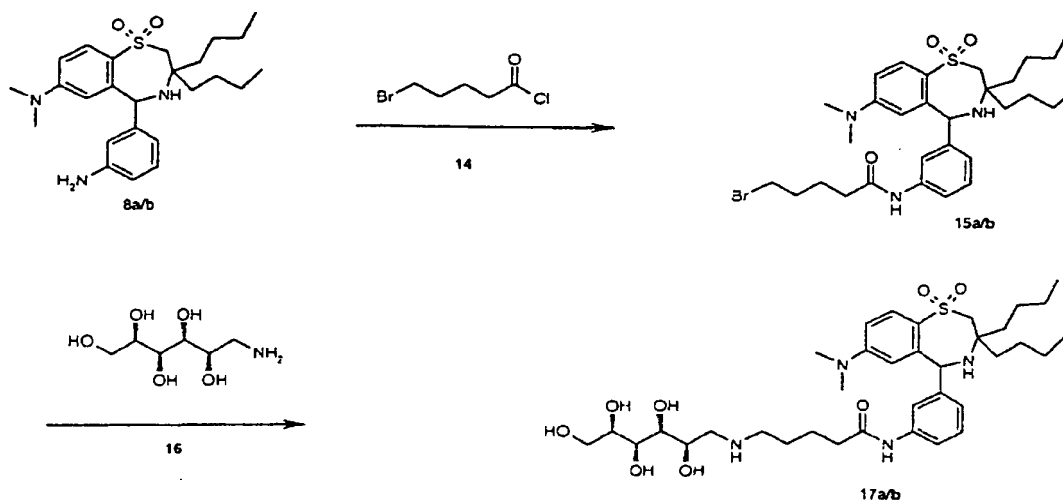




【0032】

反応スキーム2

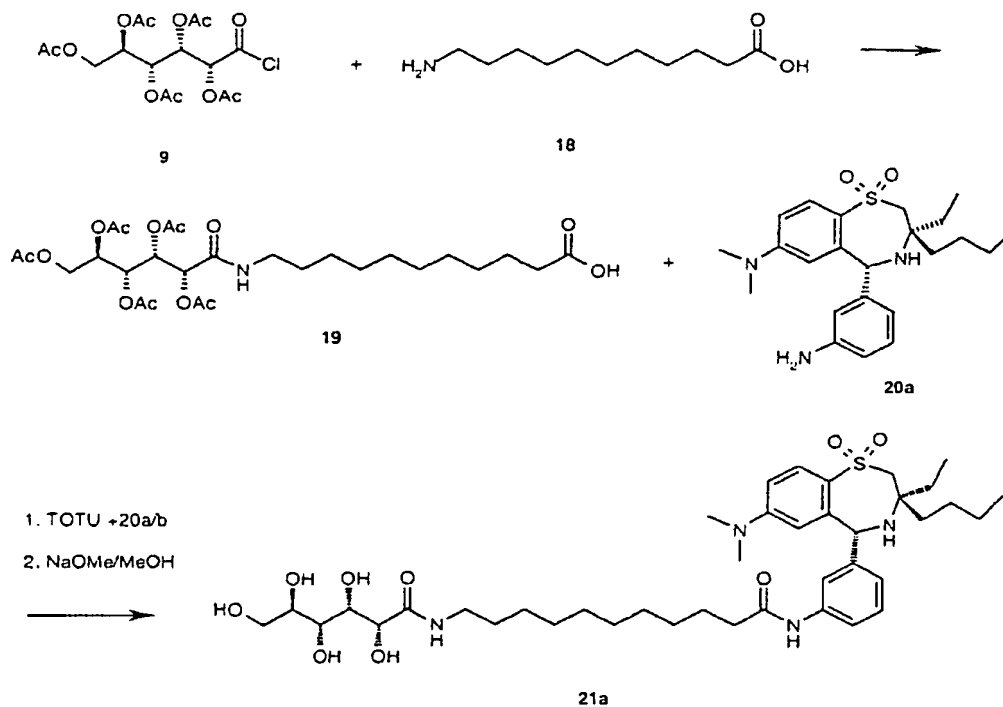
【化14】



## 【0033】

## 反応スキーム 3

## 【化15】



## 【0034】

## 化合物 2 の合成

20 g (91.6 mmol) の2,5-ジフルオロベンゾフェノン (化合物1) (Fluka) を400 mlのDMSOに溶解する。7.0 g (150 mmol) の硫化リチウム (Fluka) をアルゴン中で加える。120℃で3時間の後、この混合物を室温 (RT) に放冷した。これを200 mlの2M HCl水溶液および500 mlの酢酸エチルと共に振盪する。有機層をNaCl溶液でさらに2回洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過して濃縮する。24 gの粗生成物2を帯赤色油として得る。TLC (n-ヘプタン/酢酸エチル 3:1) R<sub>f</sub>=0.3、出発材料1のR<sub>f</sub>=0.4。C<sub>13</sub>H<sub>9</sub>FOS (232.28)、MS (M+H)<sup>+</sup>=233.1。

#### 【0035】

##### 化合物4の合成

7 gの粗生成物2、2.5 g (16 mmol) のジブチルアジリジン3 (R. Gauthierら, J. Organomet. Chem. 140 (1977) 245-255) および300 mgのp-トルエンスルホン酸を100 mlのルチジンに溶解する。反応溶液を水分離器中で3時間沸騰させる。次いでこれを濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィーで精製する。無色油としての化合物4の収量3.6 g (61%)。TLC (n-ヘプタン/酢酸エチル 9:1) R<sub>f</sub>=0.5、C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>FNS (369.55)、MS (M+H)<sup>+</sup>=370.3。

#### 【0036】

##### 化合物5の合成

3.6 g (9.7 mmol) の化合物4および6.0 gのNaIO<sub>4</sub>を100 mlのアセトニトリル、50 mlの塩化メチレンおよび30 mlの水に懸濁させる。200 mgのRuCl<sub>3</sub>を加えた後、この混合物を室温で2時間激しく攪拌する。この溶液を200 mlの酢酸エチルで希釈し、NaCl溶液で2回洗浄する。MgSO<sub>4</sub>上で乾燥した後、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーで精製する。無色固体としての化合物5の収量3.47 g (89%)。TLC (n-ヘプタン/酢酸エチル 4:1) R<sub>f</sub>=0.5、出発材料4のR<sub>f</sub>=0.6。C<sub>23</sub>H<sub>28</sub>FNO<sub>2</sub>S (401.55)、MS (M+H)<sup>+</sup>=402.2。

#### 【0037】

##### 化合物6の合成

3.47 g (8.6 mmol) の化合物 5 を 24 ml のニトロ化酸 (14 ml の  $\text{HNO}_3$  および 10 ml の  $\text{H}_2\text{SO}_4$  から) に溶解する。冷却して反応温度を  $20^\circ\text{C}$  に保つ。30 分の後、この溶液を 700 ml の氷と 200 ml の酢酸エチルとの混合物上に注ぐ。水相を分離し、150 ml の飽和  $\text{NaHCO}_3$  溶液で注意深く 4 回洗浄する。次いでこれを  $\text{MgSO}_4$  上で乾燥し、濃縮し、フラッシュクロマトグラフィーで精製する。無定形固体としての化合物 6 の収量 3.0 g (78%)。TLC (n-ヘプタン/酢酸エチル 4:1)  $R_f = 0.4$ 。  $\text{C}_{23}\text{H}_{27}\text{N}_2\text{O}_4\text{SF}$  (446.54)、MS (M+H) $^+ = 447.2$ 。

#### 【0038】

化合物 7 の合成

3.0 g (6.7 mmol) の化合物 6 をエタノール (Fluka) 中の 33% 濃度の  $\text{HNMe}_2$  50 ml に溶解し、この溶液を  $50^\circ\text{C}$  で 1 時間攪拌する。次いでこれを RT に放冷し、得られた生成物を濾過する。化合物 7、融点  $188^\circ\text{C}$  の帯黄色結晶の収量 2.86 g (90%)。TLC (n-ヘプタン/酢酸エチル 2:1)  $R_f = 0.5$ 、出発材料 7 の  $R_f = 0.6$ 。  $\text{C}_{52}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_4\text{S}$  (471.62)、MS (M+H) $^+ = 472.3$ 。

#### 【0039】

エナンチオマー混合物としての化合物 8 a / b の合成

1.05 g (2.2 mmol) の化合物 7 を 30 ml のトルエンに懸濁させ、500 mg の活性炭上のパラジウム (10% 濃度) を加える。この混合物を振盪式オートクレーブ中で 150 バールの水素圧および  $100^\circ\text{C}$  において 30 時間水素化する。処理するため、この混合物をシリカゲルを通して濾過し、これを 100 ml のメタノールで洗浄し、濾液を濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィーで精製する。無定形固体としての化合物 8 a / b の収量 495 mg (48%)。TLC (n-ヘプタン/酢酸エチル 1:1)  $R_f = 0.3$ 。  $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_2\text{S}$  (443.65)、MS (M+H) $^+ = 444.3$ 。

#### 【0040】

ジアステレオマー混合物としての化合物 10 a / b の合成

80 mg (0.18 mmol) の化合物 8 a / b および 100 mg (0.24 mmol) のペ

ンターオーアセチル-D-グルコン酸 (Org. Synth. 5巻, 887) を4mlのDMF (ジメチルホルムアミド) に溶解する。100mg (0.3mmol) のTOTU (Fluka)、35mg (0.24mmol) のオキシム (ヒドロキシイミノシアノ酢酸エチル、Fluka) および0.1ml (0.78mmol) のNEM (4-エチルモルホリン) を順次に加える。室温で1時間の後、この混合物を20mlの酢酸エチルで希釈し、3回水洗する。有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過して濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (酢酸エチル/n-ヘプタン 2:1) により精製し、130mg (86%) の化合物10a/bを無定形固体として得る。TLC (酢酸エチル/n-ヘプタン 2:1) R<sub>f</sub>=0.3。生成物10a/bは出発材料8a/bと同じ保持時間を有するが、2M硫酸で異なる色になる。C<sub>41</sub>H<sub>57</sub>N<sub>3</sub>O<sub>13</sub>S (131.97)、MS (M+H)<sup>+</sup>=832.6。

#### 【0041】

ジアステレオマー混合物としての化合物11a/bの合成

130mg (0.16mmol) の化合物10a/bを5mlのメタノールに溶解する。0.2mlのメタノール性1Mナトリウムメトキシド溶液を加えた後、この混合物を室温で1時間放置する。次いでこれをメタノール性HCl溶液で中和して濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー (塩化メチレン/メタノール/濃アンモニア 30/10/3) で精製し、78mg (80%) の化合物10a/bを無定形固体として得る。TLC (塩化メチレン/メタノール/濃アンモニア 30/10/3) R<sub>f</sub>=0.4。C<sub>31</sub>H<sub>47</sub>N<sub>3</sub>O<sub>8</sub>S (621.80)、MS (M+H)<sup>+</sup>=622.4。

#### 【0042】

ジアステレオマー混合物としての化合物12a/bの合成

618mg (0.74mmol) の化合物10a/bを30mlの塩化メチレンに溶解し、385mg (2.23mmol) の70%濃度のm-クロロ過安息香酸 (Fluka) を加える。室温で30分の後、この混合物を100mlの酢酸エチルで希釈し、NaHCO<sub>3</sub>溶液で3回洗浄する。MgSO<sub>4</sub>を用いて乾燥した後、この混合物を濃縮し、700mgの粗生成物が得られる。この粗生成物を28mlの0.05M TiCl<sub>4</sub>/アセトニトリル溶液に溶解する。300mgの固体NaIを加えた後、この

混合物を15分間攪拌する。処理するため、これを150mlの酢酸エチルで希釈し、100mlの2Mチオ硫酸ナトリウム溶液で洗浄する。有機層を $MgSO_4$ 上で乾燥し、濃縮し、残留物をフラッシュクロマトグラフィーで精製する。無定形固体としての化合物12a/bの収量550mg(2段階で87%)。TLC(n-ヘプタン/酢酸エチル 1:2)  $R_f=0.3$ 、出発材料10a/bの $R_f=0.35$ 。 $C_{41}H_{57}N_3O_{14}S$  (847.99)、MS(M+H) $^+=848.5$ 。

#### 【0043】

ジアステレオマー混合物としての化合物13a/bの合成

550g(0.65mmol)の化合物12a/bを20mlのメタノールに溶解する。0.3mlのメタノール性1Mナトリウムメトキシド溶液を加えた後、この混合物を室温で1時間放置する。次いでこれをメタノール性HCl溶液を用いて中和して濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー(塩化メチレン/メタノール/濃アンモニア 30/10/3)で精製し、370mg(89%)の化合物13a/bを無定形固体として得る。TLC(塩化メチレン/メタノール/濃アンモニア 30/10/3)  $R_f=0.4$ 。 $C_{31}H_{47}N_3O_9S$  (637.80)、MS(M+H) $^+=638.4$ 。

#### 【0044】

ジアステレオマー混合物としての化合物15a/bの合成

719mg(1.6mmol)の化合物8a/bを30mlの塩化メチレンおよび2mlのトリエチルアミンに溶解する。0.5ml(3.7mmol)の化合物14をこの溶液に滴下し、これを室温で15分間放置する。次いでこの溶液をシリカゲルを通して濾過し、100mlの酢酸エチルで洗浄する。濃縮した後、残留物をフラッシュクロマトグラフィーで精製する。無定形固体としての化合物15a/bの収量950mg(95%)。TLC(n-ヘプタン/酢酸エチル 1:1)  $R_f=0.4$ 。 $C_{30}H_{44}BrN_3O_3S$  (606.67)、MS(M+H) $^+=607.3$ 。

#### 【0045】

ジアステレオマー混合物としての化合物17a/bの合成

897mg(1.47mmol)の化合物15a/bを20mlのDMFに溶解する。1.3g(7.1mmol)の化合物16(グルカミン、Fluka)を加えた後、この混

化合物を80℃で2時間加熱する。次いでこれを50mlの酢酸エチルで希釈し、3回水洗する。有機層をMgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過して濃縮する。残留物をフラッシュクロマトグラフィー（塩化メチレン／メタノール／濃アンモニア 30／10／3）で精製し、700mg（67％）の化合物17a／bを無定形固体として得る。TLC（塩化メチレン／メタノール／濃アンモニア 30／10／3）R<sub>f</sub>=0.4。C<sub>36</sub>H<sub>58</sub>N<sub>4</sub>O<sub>8</sub>S（706.95）、MS(M+H)<sup>+</sup>=707.4。

#### 【0046】

##### 化合物19の合成

8.0g（18.8mmol）の化合物9（ペンター-O-アセチル-D-グルコノイルクロリド；Org. Synth. 5巻, 887）を150mlの無水DMF中の8.0g（40mmol）の化合物18（Fluka）の懸濁液に加える。この懸濁液を室温で20時間激しく攪拌する。次いで500mlの酢酸エチルおよび200mlの水を加える。水相を再び250mlの酢酸エチルで抽出する。一緒にした有機層を塩化ナトリウム溶液で3回洗浄し、MgSO<sub>4</sub>上で乾燥し、濾過して濃縮する。無色油としての化合物19の収量9.5g（86％）。TLC（塩化メチレン／メタノール／濃アンモニア 30／10／3）R<sub>f</sub>=0.8。C<sub>27</sub>H<sub>43</sub>NO<sub>13</sub>（589.64）、MS(M+H)<sup>+</sup>=590.4。

#### 【0047】

##### ジアステレオマー混合物としての化合物21a／bの合成

200mg（0.34mmol）の化合物19、70mg（0.17mmol）の化合物20a／b〔化合物20a／bは化合物8a／bと同様にして、2-ブチル-2-エチルアジリジン（R. Gauthierら, J. Organomet. Chem. 140(1977) 245-255）および化合物1を用いて反応スキーム1の反応順序を行って製造する〕、240mgのTOTU、80mgのオキシムおよび0.3mlのNEMを、4mlのDMF中で、化合物11a／bに関する手順と同様に反応させる。フラッシュクロマトグラフィー（塩化メチレン／メタノール／濃アンモニア 30／5／1）の後、60mg（2段階で46％）の化合物21a／bを無定形固体として得る。TLC（塩化メチレン／メタノール／濃アンモニア 30／5／1）R<sub>f</sub>=0.2。C<sub>40</sub>H<sub>64</sub>N<sub>4</sub>O<sub>9</sub>S（777.04）、MS(M+H)<sup>+</sup>=777.8。

## 【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Inventor Pat. Application No. PCT/EP 00/02570
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC 7 C07D281/10 A61K31/55		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 C07D A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 0 864 582 A (HOECHST AG) 16 September 1998 (1998-09-16)	
A	WO 96 05188 A (WELLCOME FOUND ;BRIEADDY LAWRENCE EDWARD (US)) 22 February 1996 (1996-02-22) cited in the application	
<input type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C. <input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 25 July 2000		Date of mailing of the international search report 03/08/2000
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5510 Paternlaan 2 NL - 2200 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Bardili, W

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1992)



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

 Intern  
 I Application No  
 PCT/EP 00/02570

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0864582 A	16-09-1998	CA 2231971 A	14-09-1998
		CN 1194979 A	07-10-1998
		CZ 9800759 A	16-09-1998
		HU 9800541 A	28-06-1999
		JP 10279568 A	20-10-1998
		NZ 329932 A	28-01-1999
		PL 325363 A	28-09-1998
		US 6020330 A	01-02-2000
		ZA 9802140 A	14-09-1998
NO 9605188 A	22-02-1996	AP 720 A	08-01-1999
		AU 696073 B	03-09-1998
		AU 4426096 A	07-03-1996
		BG 62048 B	29-01-1999
		BG 101209 A	29-08-1997
		BR 9508586 A	14-07-1998
		CA 2197099 A	22-02-1996
		CZ 9700373 A	13-08-1997
		EP 0775126 A	28-05-1997
		FI 970531 A	07-02-1997
		HU 77129 A	02-03-1998
		IL 114877 A	14-07-1999
		JP 2935756 B	16-08-1999
		JP 10504035 T	14-04-1998
		NO 970585 A	07-04-1997
		NZ 290911 A	28-07-1998
		PL 318496 A	23-06-1997
		SK 17797 A	10-09-1997

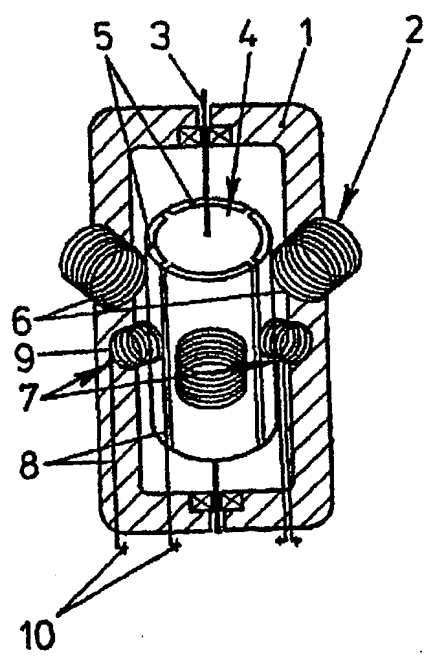
Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	キーワード (参考)
// C 0 7 M 7:00		C 0 7 M 7:00	
(81) 指定国	EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW		
(72) 発明者	ハイナー・グロムビク ドイツ連邦共和国デー—65719ホーフハイム・アム・ローツェンヴァルト42		
(72) 発明者	フーベルト・ホイアー ドイツ連邦共和国デー—55270シュヴァーベンハイム・アム・シュポルトフェルト74		
(72) 発明者	ハンス・ルートヴィヒ・シェーファー ドイツ連邦共和国デー—65239ホーホハイム・シュタインガセ7		
Fターム(参考)	4C036 AB03 AB05 AB07 AB08 AB17 AB18 AB20 4C084 AA19 MA02 NA14 ZA45 ZC33 ZC75 4C086 AA01 AA03 AA04 BC92 MA01 MA02 MA04 MA05 NA14 ZA45 ZC33 ZC75		

**PCT**  
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales Büro  
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)



<b>(51) Internationale Patentklassifikation 7 :</b> <b>C07D 281/00</b>		<b>A2</b>	<b>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/61568</b>
			<b>(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:</b> 19. Oktober 2000 (19.10.00)
<b>(21) Internationales Aktenzeichen:</b> PCT/EP00/02570		<b>(81) Bestimmungsstaaten:</b> AE, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW, ARIPO Patent (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), eurasisches Patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI Patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).	
<b>(22) Internationales Anmeldedatum:</b> 23. März 2000 (23.03.00)			
<b>(30) Prioritätsdaten:</b> 199 16 108.9      9. April 1999 (09.04.99)      DE			
<b>(71) Anmelder:</b> AVENTIS PHARMA DEUTSCHLAND GMBH [DE/DE]; Brüningstrasse 50, D-65929 Frankfurt am Main (DE).			
<b>(72) Erfinder:</b> FRICK, Wendelin; Schornmühlstrasse 3, D-65510 Hünstetten-Beuerbach (DE). GLOMBIK, Heiner; Am Lotzenwald 42, D-65719 Hofheim (DE). HEUER, Hubert; Am Sportfeld 74, D-55270 Schwabenheim (DE). SCHÄFER, Hans-Ludwig; Steingasse 7, D-65239 Hochheim (DE).		<b>Veröffentlicht</b> <i>Ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu veröffentlichen nach Erhalt des Berichts.</i>	
<b>(54) Title:</b> 1,4-BENZOTHAZEPINE-1,1-DIOXIDE DERIVATIVES SUBSTITUTED BY SUGAR RADICALS, METHODS FOR THE PRODUCTION THEREOF, MEDICAMENTS CONTAINING THESE COMPOUNDS AND THE USE THEREOF			
<b>(54) Bezeichnung:</b> MIT ZUCKERRESTEN SUBSTITUIERTE 1,4-BENZOTHAZEPIN-1,1-DIOXIDDERIVATE, VERFAHREN ZU DEREN HERSTELLUNG, DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL UND DEREN VERWENDUNG			
<b>(57) Abstract</b> <p>The invention relates to substituted 1,4-benzothiazepine-1,1-dioxide derivatives and to the acid addition salts thereof. The invention discloses 1,4-benzothiazepine-1,1-dioxide derivatives of formula (I), wherein R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> and Z have the cited descriptions, the physiologically compatible salts thereof and physiologically functional derivatives, as well as methods for producing the same. The compounds are suited for use, e.g. as hypolipidemic agents.</p>			
<b>(57) Zusammenfassung</b> <p>Die Erfindung betrifft substituierte 1,4-Benzothiazepin-1,1-dioxidderivate und deren Säureadditionssalze. Es werden 1,4-Benzothiazepin-1,1-dioxidderivate der Formel (I), worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> und Z die angegebenen Bedeutungen haben, sowie deren physiologisch verträgliche Salze und physiologisch funktionelle Derivate sowie Verfahren zu deren Herstellung, beschrieben. Die Verbindungen eignen sich z.B. als Hypolipidämika.</p>			
			

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**